Aus der Klinik und Poliklinik
für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. et med. dent. H. Heuser

Klinische und experimentelle Untersuchungen mit dem Lokalanaesthetikum XYLONEST - OCTAPRESSIN 3%^{R}

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
des Fachbereiches Humanmedizin
der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Hartmut Rassner
aus Kassel

Marburg/Lahn 1972

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Aus der Klinik und Poliklinik
für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. et med. dent. H. Heuser

Klinische und experimentelle Untersuchungen mit dem Lokalanaesthetikum XYLONEST - OCTAPRESSIN 3%^{R}

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
des Fachbereiches Humanmedizin
der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Hartmut Rassner
aus Kassel

Marburg/Lahn 1972

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 14.11.1972
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr. Heinrich Oepen
Referent: Prof. Dr. med. dent. Horst Pantke
Correferent: Prof. Dr. med. et Dr. med. dent. habil.
Hans Heuser

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	
	Geschichte der Lokalanaesthesie	1
2.	Pharmakologie moderner Lokalanaesthetika	
2.1	Zur Pharmakologie der Lokalanaesthetika	5
2.2	Zur Pharmakologie des Prilocains	7
2.3	Zur Pharmakologie des Felypressins	8
3.	Material und Methode	
3.1	Klinische Methodik	11
3.2	Experimentelle Methodik	12
4.	Untersuchungsergebnisse	
4.1	Klinische Resultate	16
4.2	Ergebnisse der Tierversuche	20
5.	Diskussion der Ergebnisse	22
6.	Zusammenfassung	27
7.	Abbildungen, Tabellen und Fotos	I / X / XXIV
8.	Literatur	XXIV

1. Einleitung

In der Mannigfaltigkeit unseres Erlebens nimmt die Schmerzempfindung eine universelle Stellung ein. Jedes Organ und jeder Abschnitt der Körperoberfläche kann schmerzhaft werden. Die Art, wie Schmerzen empfunden werden, ist sehr persönlich. Alle operativen Eingriffe am menschlichen Körper und auch viele Untersuchungsmethoden bereiten Schmerzen.

Bis zur Entdeckung der Äthernarkose um die Mitte des 19. Jahrhunderts gab es kein einwandfrei wirksames Schmerzausschaltungsverfahren, so daß die Operateure gezwungen waren, die Eingriffe in möglichst kurzer Zeit durchzuführen. Der Wunsch, Schmerzen ausschalten zu können, wird daher so alt sein wie die ärztliche Kunst selbst.

Im Altertum wurden von den Ärzten meistens Pflanzenextrakte verwendet, deren hauptsächlichster Bestandteil Mandragora war, eine Solanazeenart, die Scopolamin und Hyoszyamin enthält. Lange vor unserer Zeitrechnung kannte man in Asien und dem Mittelmeerraum das Haschisch, einen Abkömmling des indischen Hanfs. Ebenso bekannt war der Alkohol und die sehr gefährliche Methode der dosierten Drosselung der Halsschlagader (ARISTOTELES), eine Methode, die bis in das 16. Jahrhundert praktiziert wurde.

Es wird auch von einem "Stein von Memphis" berichtet, der aus Kalk besteht und der zerkleinert, pulverisiert und das Pulver in Essigsäure geschüttet wurde.
Durch das Entweichen des Kohlendioxid wurde damit schon eine Art der Frigoanaesthesie erreicht. Die Ausnutzung der örtlich schmerzaufhebenden Wirkung der Kälte für

chirugische Zwecke wurde von dem italienischen Chirurgen Marco Aurelio SEVERINO Mitte des 16. Jahrhunderts mitgeteilt, fiel aber bald wieder der Vergessenheit anheim. Erst zwei Jahrhunderte später entdeckte John HUNTER (1728 - 1793) das Verfahren neu und benutzte es im Tierversuch. RICHARDSON wollte den lokalen Kälteeffekt durch die Zerstäubung von Äther und Chloräthyl zu erreichen versuchen. SCHLEICH, der Berliner Chirurg, versuchte ebenso wie HALSTED und GRANT mit Injektionen von Salzlösung oder Wasser unter die Haut eine örtliche Betäubung zu erzielen: "Anaesthesia dolorosa" (LIEBREICH).

Erst die Empfehlung des Wiener Augenarztes KOLLER (1889), Kokain zur oberflächlichen Schleimhautanaesthesie zu benutzen, legte es nahe, den subcutan anzuwendenden Injektionslösungen Kokain zuzusetzen. Solche Versuche wurden gleichzeitig in Deutschland, Österreich, Frankreich und Amerika durchgeführt. Im Jahre 1885 wurde von HALSTED und HALL die Leitungsanaesthesie mit Kokain "erfunden". RECLUS und SCHLEICH haben dann das Verfahren technisch durchgestaltet. Häufige Kokainvergiftungen bei den damals angewandten hochprozentigen Lösungen von 5 - 10 % brachten immer wieder Rückschläge. Es ist das große Verdienst von SCHLEICH, die Wirksamkeit geringer Kokainkonzentrationen von 0, 2 - 0,5 % erkannt zu haben und bei operativen Eingriffen wie Bauch- und Gelenkeröffnungen erstmals zu erproben. Die Vollendung der Methode der Leitungsanaesthesie gelang 1898 August BIER mit der Lumbalanaesthesie, die er erstmals an sich selbst versuchte.

Seit der Beobachtung von CORNING (1887) weiß man, daß die Wirkung des Kokains im blutleeren Gewebe erheblich län-

ger anhält, da dann die Resorption verzögert wird. Auf der Suche nach ungefährlichen Ersatzmitteln für das bekanntlich zur Sucht führende Kokain (HALSTED und auch HALL) erwies sich das 1905 von EINHORN hergestellte, heute noch verwendete Procain (Handelsname z.B. Novocain^{R}) als sehr brauchbar.

Heinrich BRAUN hatte 1905 die glänzende Idee, das 1901 von TAKAMINE und ALDRICH aus Nebennieren erstmals isolierte und 1904 von STOLZ aus Suprarenin^{R} dann synthetisch dargestellte Adrenalin dem Kokain und Procain in Spuren zuzusetzen und dadurch die anaesthesierende Wirkung auf Stunden zu verlängern. Das gut gewebsverträgliche und relativ ungiftige Procain wurde dadurch zu einem vielseitig brauchbaren Lokalanaesthetikum.

Da die Lokalanaesthesie ihren Ausgang von Marburg aus in alle Welt genommen hat, sei es in diesem Zusammenhang gestattet, die Namen verschiedener Direktoren des Zahnärztlichen Institutes der Philipps-Universität in Marburg zu nennen wie Guido FISCHER, SEIDEL, FLIEGE und HEUSER, deren Arbeiten eng mit den Problemen der zahnärztlichen Anaesthesie verknüpft sind. HEUSER (persönliche Mitteilung) empfiehlt für größere chirurgische Eingriffe wie beispielsweise Wurzelspitzenresektionen, Osteotomien etc. zuerst ein Präparat ohne Vasokonstringens beziehungsweise mit Noradrenalin zu injizieren und anschließend ein solches mit Adrenalin zu verwenden. Das Adrenalin, dessen kreislaufbelastende Wirkung bekannt ist, wird bei dieser Methode der Applikation besser vertragen; in allen Fällen wird man auf das Adrenalin nicht verzichten können infolge seines ausgeprägten Effektes, das Operationsgebiet bei länger dauernden chirurgischen Eingriffen relativ blutleer zu halten.

In der modernen Praxis kann man nach der Ansicht von SINGER (1965) und WEICHOLD (1969) allerdings nicht mehr mit nur einem einzigen Präparat für die Anaesthesie verschiedener zahnärztlicher Behandlungsmaßnahmen auskommen. Daher blieb der Wunsch nach Präparaten, die bei besserer Verträglichkeit genauer auf den einzelnen Verwendungszweck abgestimmt sind: Beispielsweise benötigt man für eine Kavitätenpräparation ein anderes Mittel als für einen langwierigen chirurgischen Eingriff.

Im Jahre 1943 wurde von LÖFGREN das Lidocain synthetisiert, dessen chemische Struktur von der des Procains verschieden ist und das als "Xylocain^{R}" von der schwedischen Firma Astra, in Deutschland durch ihre Tochtergesellschaft Pharma - Stern vertreten, vertrieben wird. Eine Dekade später entwickelten LÖFGREN und TEGNER auf der Basis des Lidocains das Prilocain (Xylonest^{R} oder Citanest^{R}), das die guten Eigenschaften des Lidocains wie hohe Anschlagfrequenz, kurze Latenzzeit und vollkommene Anaesthesietiefe besitzt, aber eine bessere Wirkungsdauer bei geringerer Toxizität und verlängerter Dauer der Weichteilanaesthesie aufweist (BRAND 1967).

Eine 3%ige Lösung des Prilocains mit Adrenalin 1:300 000 ist als "Xylonest 30^{R}" schon seit längerer Zeit im Handel; neu ist die Mischung der 3%igen Prilocain - Lösung mit einem synthetischen Vasopressin, dem Felypressin (Octapressin^{R}).

2. Pharmakologie moderner Lokalanaesthetika

2.1 Zur Pharmakologie der Lokalanaesthetika

Nach AUBERGER (1967) zeigen moderne Lokalanaesthetika folgendes Grundschema:

Aromatischer Rest		Aminogruppe
(Lipophiler Anteil)		(Hydrophiler Anteil)

Zwischenkette

Der aromatische Rest ist Trägersubstanz für die Resorption im Gewebe, und die Zwischenkette stellt das schmerzausschaltende Strukturelement dar. Hinsichtlich der analgetischen Wirksamkeit sind dabei Äther-, Sauerstoff-, Alkohol-, Säureamid-, Acetamido- und Ketogruppen mit geraden oder verzweigten CH_2 - Ketten gegeneinander austauschbar. Die optimale Länge der Alkylbildung beträgt für ein optimales Verhältnis von Wirkungsdauer zu Toxizität etwa zwei bis drei C - Atome. Die Aminogruppe, die aliphatischer oder aromatischer Struktur ist und in Form tertiärer oder sekundärer Amine vorliegt, bewirkt zusammen mit der Wasserstoffionenkonzentration der Lösung die Verteilung im extrazellulären Raum. Alle derzeitigen lokalanaesthetisch wirksamen Substanzen lassen sich historisch gesehen auf das in der Einleitung erwähnte Alkaloid Kokain zurückführen; ausgenommen sind nur eine Reihe stickstofffreier Verbindungen, deren Anwendung sich aber nicht durchsetzen konnte.
In Anlehnung an AUBERGER (1967) unterliegen Anaesthetika mit Esterverbindungen wie Procain, Tetracain, Tolycain u.a. einer raschen hydrolytischen Spaltung im Gewebe, d.h.

der Abbau des Gesamtmoleküls, "die Entgiftung", geht schnell vonstatten, so daß also eine Nachinjektion im entsprechenden Zeitabstand grundsätzlich möglich ist. Allerdings führt das Abbauprodukt Paraaminobenzoesäure (PAB) gelegentlich zur Sensibilisierung des Gewebes mit der Konsequenz einer allergischen Reaktion.
Anilidderivate wie Prilocain, Lidocain, Butacetoluid u.ä. werden lokal im Gewebe nicht oder kaum hydrolytisch gespalten und als Gesamtmolekül ausgeschieden, soweit sie nicht vorher in der Leber in bisher wenig erforschte Metabolite zerlegt werden. Bei Nachinjektionen ist folglich die therapeutische Dosierungsgrenze als die Maximaldosierung zu betrachten. Anilidderivate führen im Gegensatz zu Präparaten mit Esterverbindungen praktisch nicht zu Sensibilisierung und allergischen Reaktionen. Gewebsverträglichkeit und Resorption eines Lokalanaesthetikums werden, wie schon erwähnt, wesentlich von der Wasserstoffionenkonzentration bestimmt. Eine stabile Lösung, die eine gewebefreundliche Wasserstoffionenkonzentration von etwa pH = 7.35 aufweist, ist deshalb Voraussetzung für die Vermeidung von Gewebsschädigungen. Obwohl Lokalanaesthetika in wässriger Lösung in das Gewebe eingebracht werden, können sie ihre anaesthesierende Wirkung auf das Nervengewebe nur nach Durchdringung der Lipoidphase der neuralen Zellmembranen entfalten. Dies bedeutet, daß das Lokalanaesthetikum als ein gut wasserlösliches Salz vorliegen muß, wobei wegen der Haltbarkeit eine möglichst niedrige Wasserstoffionenkonzentration anzustreben ist.
Die eigentliche anaesthesierende Wirkung ruft die freie Base des Lokalanaesthetikums hervor, d.h., die mehr oder weniger saure Lösung muß vom Gewebe gepuffert werden. Die dafür benötigte Zeitspanne ist ebenso wie die oben erwähnte Lipoidlöslichkeit von maßgeblicher Bedeutung für die Schnelligkeit des Wirkungseintrittes, die "Latenz-

zeit" (AUBERGER 1967).

2.2 Zur Pharmakologie des Prilocains

Das Prilocain, das sich an drei Stellen von der Struktur des Lidocains unterscheidet, ist die racemische Base α - n - prophyl - amino - 2 - methyl - propionanilid (Abb. 1). SINGER (1965), HARNISCH (1964), WEICHOLD (1969) und MUTH (1966) vertreten aufgrund klinischer Untersuchungen die Meinung, daß das Prilocain mit Adrenalinzusatz (z.B. Xylonest 30^{R}) den Anforderungen eines modernen Kurzzeitanaesthetikums voll gerecht werde; sie verlangen, daß für seine Anwendung eine klare Indikation vorliege. SINGER (1965) und BRAND (1967) wollen es vorwiegend bei konservierenden und prothetischen Maßnahmen verwendet haben, weshalb SINGER es als "Präparationsanaesthetikum" bezeichnet. SINGER empfiehlt es zusätzlich auch für kleinere Operationen, wie z.B. einfache Extraktionen.
Die Firma Astra macht über das Prilocain folgende, hier kurz referierte Angaben:
Bei in-vitro Versuchen am isolierten Nervus ischiadicus des Frosches zeige es eine etwa doppelt so starke lokalanaesthetische Wirkung wie das Procain, eine etwas schwächere als das Lidocain. Erholungszeit und Wirkungseintritt seien der des Lidocains gleich.
Bei vergleichenden in-vivo Versuchen zwischen Prilocain und Lidocain am Nervus ischiadicus der Ratte ergebe sich durch das Prilocain bei der Leitungsanaesthesie eine etwas längere Anaesthesiedauer.
Die Erfolgsquote und die Latenzzeit seien bei beiden Präparaten sowohl bei der Spinalanaesthesie beim Kaninchen als auch bei der Verwendung als Oberflächenanaesthetika, gemessen am Niesreflex und Cornea-Reflex des Kaninchens,

gleich.
Die akute Toxizität des Prilocains betrage bei Versuchen mit Mäusen nach intraperitonealer, subcutaner und intravenöser Applikation in Relation zum Lidocain nur sechzig Prozent.
Die Toleranzverhältnisse von Lidocain, Prilocain, Tetracain und Procain bei hohen Konzentrationen ergeben bei vergleichenden Untersuchungen an der Maus, mit Ausnahme des Tetracains, ähnliche Letaldosen; bei niedrigeren Gaben zeige das Prilocain die beste Verträglichkeit.

Am Kaninchen sei durch wiederholte LD_{50} - Einzeldosen im Abstand von zehn bis fünfzehn Minuten die kumulative Wirkung geprüft worden; Lidocain und Mepivacain wiesen im Gegensatz zu Prilocain einen kumulativen Effekt auf. Toleranzversuche am Menschen ergaben gegenüber dem Lidocain eine etwa doppelt so große Verträglichkeit des Prilocain, denn Gaben von 400 mg Prilocain seien bei intravenöser Applikation besser vertragen worden als 200 mg Lidocain.

Als zulässige Grenzdosis werden beim Prilocain ohne Adrenalin 400 mg, bei der Mischung mit Adrenalin 600 mg angegeben.

Die Toxizität des Prilocains hat, setzt man die des Procains gleich eins, den Faktor 15, wohingegen die analgetische Potenz des Prilocains, bezogen auf Procain = 1, den Faktor 4 aufweist.

2.3 Zur Pharmakologie des Felypressins

Wie schon erwähnt, kann man auf gefäßkontrahierende Zusätze, von wenigen ausgewählten Indikationen abgesehen, nicht ganz verzichten. In Frage kommen entweder Katecholamine (Adrenalin beziehungsweise Noradrenalin) oder ein synthetisches Vasopressin (z.B. Felypressin). Das hier

untersuchte Mittel enthält neben dem Prilocain Felypressin 0,03 I.E. pro Milliliter. Felypressin, ein synthetisches Hypophysenhinterlappenhormon vom Typ Vasopressin, ist, chemisch gesehen, ein Polypeptid, das sich vom natürlichen Vasopressin in Stellung 2 durch den Ersatz von Tyrosin durch Phenylalanin unterscheidet. (Abb. 2)

Felypressin wird auch als 2-Phenylalanin-8-Lysinvasopressin (PLV-2) bezeichnet.
Nachfolgend seien die Informationen der Firma Astra über das Felypressin auszugsweise wiedergegeben:
Felypressin habe eine selektivere Wirkung auf den Kreislauf als das natürlich vorkommende Vasopressin. Seine Oxytocin - Wirkung sei sehr gering und der antidiuretische Effekt beim Menschen im Vergleich zum natürlichen Vasopressin nur unbedeutend. Seine blutdrucksteigernde Wirkung sei geringer als der entsprechende Adrenalineffekt, dauere jedoch länger an. Die örtliche Durchblutung nehme in gewissen Bezirken zu, so zum Beispiel in den Femoral- und Nierenarterien, während sie beispielsweise im Pfortaderkreislauf abnehme.
Die vasokonstriktorische Wirkung von Felypressin zeige sich bei lokaler Applikation vor allem am Niederdrucksystem (venöser Schenkel), es werde also laufend sauerstoffreiches Blut herantransportiert. Katecholamine (Adrenalin und Noradrenalin) dagegen beeinflussen auch den peripheren Widerstand (Präkapillaren).
Die lokale hämostatische Wirkung und der ischämische Effekt seien gut, wenn sie auch langsamer einsetzen und weniger ausgeprägt seien als bei Adrenalin - Noradrenalin. Auf die durch die Vasokonstriktion hervorgerufene Ischämie erfolgen weder Gewebshypoxie noch Zyanose, wie dies bei

den Katecholaminen der Fall ist.
Narkosen mit halogenierten Kohlenwasserstoffen und Cyclopropan sensibilisieren das Myocard. Eine gleichzeitige, lokale Anwendung von Katecholaminen könne daher Herzarrhythmien auslösen. Dagegen lasse sich in Verbindung mit den genannten Narkosemitteln eine ergänzende Lokalanaesthesie mit Felypressin als vasokonstriktorischem Zusatz durchführen, ohne daß die Gefahr eines Kammerflimmerns bestehe.
In Kombination mit einem Lokalanaesthetikum ergebe eine niedrige Konzentration von Felypressin eine starke Verlängerung der Anaesthesiewirkung. Es habe sich gezeigt, daß Kombinationen von Prilocain und Felypressin eine bessere Anaesthesiewirkung ergeben als Kombinationen von Lidocain und Felypressin.
Die vorliegende Arbeit hat klinische und experimentelle Untersuchungen an der Mischung von Prilocain und Felypressin (als "Xylonest - Octapressin 3%^{R}" im Handel) zum Thema, wobei experimentell die Erregbarkeitsminderung des Nervus ischiadicus des Frosches und klinisch die gesamtanaesthetische Wirkung bei konservierenden und prothetischen wie auch chirurgischen Eingriffen an ambulanten Patienten der Universitäts-Zahnklinik in Marburg untersucht wurden.

3. Material und Methode

3.1 Klinische Methodik

Mit "Xylonest - Octapressin 3%^{R}" wurden insgesamt 162 Infiltrations- und Leitungsanaesthesien durchgeführt, wobei die 1,8 bis 2 ml Lösung langsam abgegeben wurden, um das Gewebe möglichst zu schonen; die Zeitmessung begann mit dem Ende der Injektion. Für jede Injektion und jeden Patienten wurde ein Protokoll mit den wesentlichen Daten des Patienten nach dem Schema in Abb. 3 angelegt.

Bei operativ behandelten Patienten verschoben sich die Aspekte der Auswertung dahingehend, daß bei dem jeweiligen Eingriff auf eventuell auftretende Nebenwirkungen sowie akzidentiell verzögerte Heilungstendenzen geachtet wurde.

Im einzelnen wurde so vorgegangen, daß bereits nach einer Viertelminute in kurzen Abständen von ca. 15 Sekunden der Anaesthesieeintritt überprüft wurde, wobei unter dem Begriff "Anaesthesieeintritt" das Stadium verstanden wurde, in dem der Eingriff, zum Beispiel eine Präparation, schmerzlos vorgenommen werden konnte.
Die "Latenzzeit" ergab sich aus der Zeitspanne zwischen Injektion und Schmerzausschaltung.
Unter dem Begriff "ausreichende Anaesthesiewirkung" ist zu verstehen, daß der Eingriff zwar durchgeführt werden konnte, die Schmerzempfindung allerdings nicht vollkommen ausgeschaltet war; die Klassifizierungen "total" bzw. "ungenügend" bedürfen keiner besonderen Interpretation.
Die Zeitspanne von der totalen bzw. ausreichenden Schmerzausschaltung bis zum erneuten Eintritt der Schmerzempfindung wurde als die "Dauer der Anaesthesie am Zahn" bezeichnet. In fast allen Fällen konnte diese Zeitspanne nicht

genau ermittelt werden, da die Anaesthesiewirkung länger anhielt als der Eingriff dauerte.
Um die Dauer der Weichteilanaesthesie festlegen zu können, wurden die Patienten gebeten, genaustens auf das Verschwinden des tauben Gefühls zu achten und sich dabei die Uhrzeit zu merken. Da der Beginn der Anaesthesie ja zeitlich festgehalten war, bereitete die Feststellung der Dauer der Weichteilanaesthesie keine Schwierigkeiten.
Nebenerscheinungen wurden protokollarisch ebenso festgehalten wie Besonderheiten der Vorgeschichte.

3.2 Experimentelle Methodik

Nach der von CASTENHOLZ (1964) angewandten Methode zur Prüfung der Erregungsleitung des Nerven unter Einfluß bestimmter Lösungen wurde die Wirkung der Prilocain-Felypressin-Mischung experimentell unter dem Gesichtspunkt der Erregbarkeitsminderung auf den Nervus ischiadicus des Frosches beobachtet.
Es interessierte die Frage, in welcher Zeit unter sonst konstanten Bedingungen eine vollständige Leitungsunterbrechung zustande kommt, d.h., wie groß die Erfolgsquote im Experiment sein würde.
Zu besseren Vergleichsmöglichkeiten wurde die gleiche Versuchsanordnung angewandt, wie sie BRAND (1967) für seine Versuche mit "Xylonest 30^{R}" bereits beschrieben hat. Im einzelnen wurde so vorgegangen, daß die durch elektrische Impulse ausgelösten Aktionsströme in einem der Reizstelle fernliegenden und isolierten Nervenabschnitt abgeleitet und die Änderung des Verhaltens unter der Einwirkung der anaesthesierenden Lösung beobachtet wurden.
Für die Versuche wurde das N.Ischiadicus-Gastrocnemiuspräparat von Fröschen (männliche Rana esculenta einer Gewichtsklasse) in der Zeit von November 1969 bis Januar 1970 be-

nutzt. Die Raumtemperatur betrug während des Versuchs 20 - 22 ^{o} C. Die Zusammensetzung der für die Versuche verwendeten Standardringerlösung für Frösche enthält die Tabelle 1.

Für die Versuche wurde ein Paraffinblock mit den Maßen 18 x 12 x 3 cm hergestellt, der außer den Reiz- und Ableitungselektroden eine kleine, aus Methakrylat bestehende und in Paraffin fixierte Kammer zur Bespülung einer kurzen Nervenstrecke enthielt.

Das Nervmuskelpräparat wurde so auf den Paraffinblock gelagert, daß der Nervenabschnitt durch zwei gegenüberliegende, schlitzförmige Öffnungen in der Kammerwand quer zum Spülsystem geführt wurde. Die Schlitze wurden mit weißer Vaseline abgedichtet. Aus Silberdraht bestehende Doppelelektroden umfaßten mit ihren hakenförmig gebogenen Enden dabei im Abstand von etwa 14 mm den Nerven, wobei die Reizelektrode (RE) muskelfern, die Ableitungselektrode (AE) am muskelnahen Nervenende lag. Mit Hilfe einer Rekordspritze konnte die Kammer zur Spülung des in ihr verlaufenden Nervenabschnittes jeweils schnell mit Frosch-Ringerlösung oder dem gelösten Anaesthetikum gefüllt werden. Reste der beiden Flüssigkeiten, die in der Wanne und zwischen den Elektroden zurückblieben und sowohl die Konzentrationen der Ringer- bzw. der Anaesthesielösung verfälschen sowie auch als Nebenschluß die Genauigkeit der Messungen beeinträchtigen könnten, wurden jeweils mit Fließpapier sorgfältig entfernt. Das Volumen der Spüllösungen betrug bei allen Versuchen 1,8 ml, d.h. den Inhalt einer Zylinderampulle, so daß eine stets gleich große Kontaktfläche zwischen Lösung und Nervenpräparat bestand. Die Flüssigkeit in der Kammer wurde durch einen eingelassenen Silberdraht zur Verminderung eines Reizeinbruches an den Ableitungselektroden geerdet. Um das empfindliche Präparat vor dem Austrocknen zu bewahren, ruhte der gesamte Paraffinblock in einem mit feuchtem Fließpapier ausgekleideten Styroporgehäuse, das

mit einer passenden Glasschale abgedeckt war. Foto 1 und 2.

Ein 2-Kathodenstrahloszillograph mit zwei unabhängigen Eingängen und dem entsprechenden RC - Vorverstärker diente zur Aufzeichnung der Aktionsströme des Nerven. Der muskelnah liegende Teil der Ableitungselektrode war mit dem Gitter der Vorverstärkerröhre verbunden, der muskelferne, dem ankommenden Erregungsimpuls zugewandte Teil der Ableitungselektrode führte zur Kathode und war gleichzeitig geerdet.

Zur Reizung des Nerven wurde ein zur Registriereinheit gehörendes Thyratronreizgerät verwendet, dessen Stromimpulse in Koppelung mit dem Oszillographen durch dessen Kippeinrichtung ausgelöst werden konnten. Die Koppelung des Reizteiles mit dem Oszillographen bewirkte, daß die einzelnen Aktionsströme stets zum gleichen Zeitpunkt des Kippvorganges ausgelöst und an derselben Stelle des Oszillographenschirmes aufgezeichnet wurden. Änderungen des Aktionspotentiales oder Ausfall einzelner Aktionsströme ließen sich so optisch einwandfrei verfolgen. Mit einem elektronischen Impulsgeber, der freundlicherweise vom Zentralen Entwicklungslabor für Elektronik der Philipps-Universität zur Verfügung gestellt worden war, wurde der Reiz konstant alle zwei Sekunden während der gesamten Versuche ausgelöst. Da ausschließlich supramaximale Reize gewählt wurden, kam nur das Gesamtpotential des Nerven zur Registrierung.

Der Nerv wurde sorgfältig, entsprechend den Angaben von CASTENHOLZ (Persönliche Mitteilung), von seinen lumbalen Rückenmarkwurzeln abwärts mit dem zugehörigen Muskel präpariert und anschließend von kleinen Nebenästen sowie von anhaftenden Gefäßen und Bindegeweben befreit. Danach wurde unter Einstellung der größten Aktionsstromamplitude zunächst die maximale Reizintensität ermittelt und diese dann verdoppelt, um sicher zu sein, daß das Gesamtpotential des Nerven zur Aufzeichnung kam. Somit blieben geringe

Erregbarkeitsänderungen unter den Elektroden ohne Bedeutung.

Der Aktionsstrom wurde zunächst in normaler Frosch - Ringerlösung beobachtet, die dann gegen das Anaesthetikum ausgetauscht wurde, wenn die Amplitude konstant blieb.

Mit Hilfe der schon erwähnten Rekordspritze konnte in zwei bis drei Sekunden die Ringerlösung aus der Wanne abgesaugt und gegen das Anaesthetikum ausgetauscht werden. Sobald das Anaesthetikum (1,8 ml) den in der Wanne verlaufenden Nerven umspülte, wurde eine Stoppuhr eingeschaltet.
Der Abfall des Aktionspotentials, optisch auf dem Schirm des Oszillographen dargestellt, zeigte an, daß das Anaesthetikum das Perineurium durchdrungen hatte und nun zu wirken begann, was physiologisch als Ausdruck des beginnenden Ausfalles einzelner Nervenfasern zu werten ist.

In der Regel wurde alle dreißig Sekunden gemessen, um den Abfall des Aktionspotentials genau rekonstruieren zu können. Sämtliche Meßpunkte vom Beginn des Wirkungseintritts des Anaesthetikums über die Halbwertzeit bis zur vollständigen Amplitudenreduktion, die den Ausfall aller Fasern und damit die vollständige Anaesthesie des Nerven charakterisiert, ergeben also für jeden Versuch eine abfallende Kurve, wenn auf der Abzisse die Zeit und auf der Ordinate die Amplitudengröße aufgetragen werden. (Abb. 6)

4. Untersuchungsergebnisse

4.1 Klinische Resultate

Mit Hilfe des hier untersuchten Anaesthetikums wurde bei allen praktischen Anwendungen in insgesamt 162 Fällen, die nach der Art der Anaesthesie, nach der Art des Eingriffs und nach dem Geschlecht aufgeschlüsselt in den Tabellen 2 und 3 dargestellt werden, volle Schmerzfreiheit erzielt. In der Praxis wirkt diese Substanz also hundertprozentig.

Im einzelnen wurden bei etwa gleich viel Männern wie Frauen in etwa gleichgroßer Anzahl gleichartige Eingriffe an Ober- und Unterkiefer durchgeführt mit der einen Ausnahme, daß eine Vitalexstirpation in Infiltrationsanaesthesie aus anatomischen Gründen nur in einem Fall, bei einer Frau, erfolgte.

Die anaesthesierende Wirkung der untersuchten Mischung trat schon nach verhältnismäßig kurzer Zeit ein. Bei 14 Patienten wurde eine Minute nach der Injektion schon völlige Schmerzfreiheit erreicht, während Latenzzeiten bis zu zwei Minuten bei 47, bis zu drei Minuten bei 84 Fällen registriert wurden.

Um zu einer sinnvollen Einteilung der für die praktische Anwendung äußerst wichtigen Latenzzeit des Wirkungseintritts zu kommen, wurde zunächst von allen Personen die beobachtete Dauer des Wirkungseintritts gemittelt und die Stichprobenverteilung graphisch dargestellt (Abb. 4). Obwohl der Mittelwert vier Minuten beträgt, legt die Stichprobenverteilung, deren Median bei drei Minuten liegt und die einige Probanden mit Latenzzeiten von 13 bzw. 15 Minuten zeigt, nahe, der in der Literatur angegebenen mittleren Latenzzeit von drei Minuten zu folgen. (BRAND, 1967)

Im weiteren werden also die beobachteten Meßwerte den beiden Gruppen "Latenzzeit kürzer als drei Minuten" oder "Latenzzeit länger als drei Minuten" zugeteilt, um die Ergebnisse bei den einzelnen Eingriffarten klarer darstellen zu können.
Unterschiede der Latenzzeit bei der Anwendung des Anaesthetikums am Oberkiefer bzw. am Unterkiefer ergaben sich bei der Nachprüfung mittels des t-Testes nicht. Auch ein Geschlechtsunterschied war nicht nachzuweisen. (Abb. 5)

Während das Verhältnis der Latenzzeiten der Gruppen "kürzer als drei Minuten" oder "länger als drei Minuten" bei allen 162 Untersuchungen zusammen 84 Personen zu 78 Personen (in Prozent abgerundet: 52 : 48) beträgt und damit beide Gruppen fast gleich häufig sind (das Kriterium "drei Minuten" entspricht also fast dem Median der vorliegenden Stichprobenverteilung), beträgt das Verhältnis bei den Leitungsanaesthesien 48 : 29 (in Prozent abgerundet 62 : 38), d.h., die Zahlen der innerhalb von drei Minuten ansprechenden Personen sind etwa 24% größer als die Zahl der später ansprechenden Individuen. Der Grund dafür ist in der direkten Wirkung des Anaesthetikums auf den Nerven zu suchen. (Tab. 4)

Umgekehrt beträgt das Verhältnis der beiden Gruppen bei der Infiltrationsanaesthesie 36 : 49 Personen (in Prozent abgerundet 42 : 58), d.h. die Zahl der Probanden, die eine länger als drei Minuten dauernde Latenzzeit aufwiesen, war um 16% größer. Da bei der Infiltrationsanaesthesie die Substanz durch Diffusion an die Nervenendigungen gelangt, erklärt sich die bei einigen Probanden beobachtete längere Latenzzeit zwanglos. (Tab. 4)
Unberücksichtigt blieb bisher, daß von den insgesamt 162 Personen 12 Probanden Latenzzeiten von über acht Minuten aufwiesen. Diese Probanden hatten alle vorher bereits auf andere Anaesthetika, die von dritter Seite verabreicht wurden, nicht angesprochen, wobei einige bereits bis zu vier Injektionen hintereinander ohne Erfolg erhalten

hatten. Natürlich ist eine der anatomischen Situationen nicht angepaßte Injektionstechnik nicht sicher auszuschließen. Bei den verbleibenden 150 Personen lauten die Gruppenverhältnisse bei den Leitungsanaesthesien 48 : 23 (abgerundet in Prozent 68 : 32), d.h. statt 24% nunmehr 36% mehr Individuen mit einer Latenzzeit unter drei Minuten, bzw. bei Infiltrationsanaesthesien 36 : 43 Individuen (abgerundet in Prozent 46 : 54), d.h. nur noch 8% statt 16% mehr Probanden mit einer Latenzzeit über drei Minuten. (Tab. 5)

Die Dauer der Pulpaanaesthesie, zu deren Betrachtung selbstverständlich die Probanden, an denen eine Vitalexstirpation vorgenommen wurde, entfallen, war, wenn man die nach Klassen eingeteilten Werte und dabei insbesondere die Klasse mit der größten Anzahl von Probanden (Dichtemittel) miteinander vergleicht, bei der Leitungsanaesthesie um ein Zeitintervall länger als bei der Infiltrationsanaesthesie. Während also bei der Leitungsanaesthesie die meisten Probanden eine schmerzfreie Pulpa bis zu 90 Minuten (Klassenmittel 75 Minuten) aufwiesen, betrug die Zeit bei der Infiltrationsanaesthesie nur höchstens 60 Minuten (Klassenmittel 45 Minuten). Ein geschlechtsspezifisches Verhalten ist nicht nachweisbar. (Tab. 6) Die Anwendung eines parameterfreien statistischen Test's (H-Test) bestätigt alle Annahmen.
Bei 31 Personen ist die Dauer der Pulpaanaesthesie unbekannt, da die Behandlung vor Aufhören der anaesthetischen Wirkung beendet wurde. Sie betrug in diesen Fällen aber mindestens die Zeit, die für die Präparation benötigt wurde. Bei der Auswertung der von den Patienten später erfragten Angaben über die Dauer der Anaesthesie der Weichteile, die naturgemäß mit der Unsicherheit anamnestischer Angabe generell belastet sind, ergab sich, daß,auf den ersten Blick aus den Stichprobenverteilungen nicht sichtbar, sich die Medianwerte der Zeitangaben von Infiltrations- und Lei-

tungsanaesthesie deutlich unterscheiden. Dabei ist die Dauer der Infiltrationsanaesthesie, wie auch schon bei der Pulpaanaesthesie, deutlich kürzer als die der Leitungsanaesthesie. (Tab. 7)
Während üblicherweise bei der Vitalexstirpation für eine ausreichende Anaesthesie eine größere Dosis des Anaesthetikums gebraucht wird als für eine Präparation, brauchte bei der Anwendung der hier untersuchten Wirkstoffkombination die Menge nicht erhöht zu werden. In allen 20 Fällen der Vitalexstirpation reichte die übliche Menge von 1,8 bis 2,0 ml voll aus. Lediglich die Latenzzeit war gegenüber der bei der Präparation beobachteten Dauer teilweise verlängert. (Tab. 8)
In einigen Fällen wurden bei der Kavitätenpräparation aus anatomischen Gründen kombinierte Anaesthesieverfahren, also Leitungs- und Infiltrationsanaesthesie zusammen für einen Eingriff durchgeführt. Auf eine gesonderte Aufführung wurde hierbei verzichtet, da dies am Unterkiefer bei den Kavitätenpräparationen im Gegensatz zu den adäquaten Eingriffen am Oberkiefer nur fünfmal der Fall gewesen war.

Nebenerscheinungen wurden bei den konservierenden, prothetischen oder chirurgischen Eingriffen nicht beobachtet. Die untersuchte Mischung wurde in allen Fällen ausgezeichnet vertragen, sowohl bei kreislauflabilen Patienten als auch bei Probanden, die andere Anaesthetika bei früheren zahnärztlichen Eingriffen nicht vertragen hatten.

Bei dreißig unter der Wirkung der untersuchten Substanz vorgenommenen chirurgischen Eingriffen wurde festgestellt, daß sich sowohl eine ausgezeichnete Verträglichkeit als auch eine hundertprozentige Erfolgsquote und Anaesthesietiefe bei der Anwendung des Präparates ergibt. Auch bei der Entfernung marginal bzw. periapical entzündeter Zähne bewies das Anaesthetikum seine eben aufgeführten Qualitäten, wenn für diese Fälle etwa die doppelte Menge, d.h. zweimal 1,8 ml, der Inhalt von zwei Zylinderampullen,

appliziert worden war. Bei Osteotomien war die Blutleere nicht so deutlich belegt wie bei vergleichbaren Anaesthetika mit Katecholaminen als vasokonstriktorischem Zusatz. Um hierbei eine befriedigende Ischämie zu erreichen, mußte der Inhalt von zwei bis drei Zylinderampullen injiziert werden. Erwähnenswert ist, daß in keinem Fall weder ein Dolor post injectionem bzw. post operationem noch eine Nachblutung aufgetreten sind.

4.2 Ergebnisse der Tierversuche

Bei den Versuchen wurden die Amplitudengrößen bei jedem Einzelversuch etwa alle 30 Sekunden vom Oszillographen abgelesen, wobei eine ausreichende Anzahl von Meßwerten resultierte, um die Amplitudenreduktion in Abhängigkeit von der Zeiteinheit als Kurve darstellen zu können. (Abb. 6)

In der Regel wurden mit einem Frosch zwei Versuche, pro Muskel - Nerv - Präparat je einer, durchgeführt. Aus der resultierenden Kurve konnten ohne Schwierigkeiten der Beginn der Amplitudenreduktion, der etwa 99% des Gesamtpotentials entspricht, die sogenannte "Halbwertzeit", d.h. die Zeit, nach der die Amplitude des Aktionspotentials auf die Hälfte des gleich 100% gesetzten Ausgangswertes abgefallen war, und die Zeit bis zur vollständigen Amplitudenreduktion auf Null abgelesen werden. (Tabelle 9).
Die Zeitspanne vom Einfüllen des Anaesthetikums bis zum Beginn der Amplitudenreduktion beschreibt die Schnelligkeit, mit der das Anaesthetikum nach Kontakt das Perineurium des Nerven durchdrungen hat und zu wirken beginnt, was analog der Bezeichnung beim Versuch am Menschen als "Latenzzeit" definiert wird. Im Mittel betrug die Latenzzeit am Nervmuskelpräparat 4,1 Sekunden, die Halbwertzeit

1.45 Minuten.
Der Zustand der totalen Auslöschung des Aktionspotentials, gegeben durch die vollständige Amplitudenreduktion, wurde im Mittel nach 5,86 Minuten erreicht. (Tabelle 10)
Die oben angegebenen drei Größen "Beginn der Amplitudenreduktion", "Halbwertzeit" und "Vollständige Amplitudenreduktion" geben Aufschluß über das Diffusionsvermögen, die Schnelligkeit des Anaesthesieeintrittes und die Anaesthesietiefe am Nervus ischiadicus - Präparat und erlauben den Vergleich des untersuchten Präparates mit anderen, ähnlich wirkenden Substanzen unter der Voraussetzung gleicher Versuchsbedingungen.
Die Amplitudenreduktion unter der Einwirkung der Prilocain-Felypressin-Mischung, die graphisch mit Mittelwert, Standardabweichung und Extremwerten als geglättete Kurven in Abbildung 7 dargestellt ist, erfolgt zunächst schneller, um sich dann, nachdem eine Reduktion von ca. 30% erreicht wurde, zu verlangsamen. Gleichzeitig wurde auch die Streuung der Meßwerte erheblich größer, und es wurden bis zur vollständigen Reduktion des Potentials Werte zwischen einer und zehn Minuten beobachtet.
Der Wirkungseintritt des Mittels ist der Steigung der Regressionsgraden direkt proportional; der Korrelationskoeffizient r = 0,76 weist darauf hin, daß eine statistisch gesicherte lineare Abhängigkeit der Größen "Zeit" und "Prozent des maximalen Aktionspotentials" besteht. ($p<0.001$)

Die Beschreibung des Zusammenhangs beider Größen durch eine Gerade ist somit ausreichend. (Abb. 8)

5. Diskussion der Ergebnisse

"Der Zahnarzt von heute verfügt bereits über äußerst wirksame Lokalanaesthetika. Es besteht daher kein Anlaß, sich für Mittel, deren Anschlagquote unter 95% liegt, überhaupt zu interessieren." Wollte man dieser Formulierung von EVERS (1961) folgen, brauchten von der pharmazeutischen Industrie für die zahnärztliche Praxis überhaupt keine neuen Anaesthetika entwickelt zu werden. Das Problem liegt aber wohl an einer anderen Stelle. In der heutigen hektischen Zeit des Managements und der ubiquitären Streßwirkungen auf den Menschen, d.h. auf unseren Patienten, werden nicht so sehr neue Anaesthetika, sondern lediglich neue Kombinationen eines bewährten Anaesthetikums mit einem anderen, den heutigen Problemen angepaßteren Vasokonstringens benötigt; die gleiche Problematik wird von PFEIFER (1970) und WEICHOLD (1969) ebenfalls apostrophiert. Für die von uns verwendete 3%ige Prilocainmischung mit Felypressin - Zusatz betrug die Erfolgsquote 100% und liegt damit über den von BRAND (1967), SINGER (1965) und MUTH (1966) bei der Anwendung von 3%igem Prilocain mit Adrenalinzusatz beobachteten Werten von 90 bis 95%.

Eine Vitalexstirpation ist mit einer für eine Kavitätenpräparation gerade ausreichenden Anaesthesie oftmals nicht durchführbar oder nach HARNISCH (1964) nur unter einem sogenannten "Restschmerz" möglich. In diesem Zusammenhang weist SCHNELL (1958) darauf hin, daß zur Beseitigung des "Restschmerzes" nicht die Menge, sondern die Wirksamkeit des angewandten Anaesthetikums ausschlaggebend ist.

Bemerkenswert ist darum, daß mittels des vorliegenden Anaesthetikums sogar bei Infiltrationsanaesthesien im Unterkiefer sowohl bei Präparationen als auch bei Vitalexstirpa-

tionen eine völlige Schmerzfreiheit erreicht wurde. Die anaesthesierende Wirkung tritt bei der untersuchten Mischung schon nach verhältnismäßig kurzer Zeit ein; bei 14 Patienten war nach Ablauf von einer Minute schon völlige Schmerzfreiheit erreicht (Abb. 4). Latenzzeiten von 9, 10, 13 und 15 Minuten erhielten wir bei Patienten, von denen wir anamnestisch erfuhren, daß sie bei früheren ähnlichen Eingriffen bis zu vier Injektionen erhalten hatten, ohne daß sich eine Wirkung gezeigt hätte; im Gegensatz dazu ergaben sich in den meisten Fällen Latenzzeiten zwischen 1 und 4 Minuten. Infolge der eben angeführten Sonderfälle ist das Mittel der Gesamtwerte ($\bar{x}$ = 4 Minuten) keine gute Schätzung für die Latenzzeit, betrug doch bei insgesamt 47 Injektionen die Latenzzeit nur bis zu 2 Minuten, bei insgesamt 84 Patienten nur bis zu 3 Minuten (Abb. 4). EVERS vertritt auf Grund von Untersuchungen von BERLING und BJÖRN (1961), die bei der Anwendung von Prilocain mit Adrenalin eine Anaesthesiedauer von 22 bis 29 Minuten feststellten, die Auffassung, daß etwa 30 Minuten Anaesthesiedauer für die meisten vorkommenden Eingriffe in der praktischen Zahnheilkunde ausreichten.

Bei der hier untersuchten anaesthesierenden Mischung war die Schmerzlosigkeit der Pulpa bei der Leitungsanaesthesie ein Zeitintervall länger als bei der Infiltrationsanaesthesie. Während also bei der Leitungsanaesthesie die meisten Probanden eine schmerzfreie Pulpa bis zu 90 Minuten (Klassenmittel 75 Minuten) aufwiesen, betrug die Zeit bei der Infiltrationsanaesthesie nur höchstens 60 Minuten (Klassenmittel 45 Minuten). Die adäquaten Werte von BRAND (1967) für Prilocain mit Adrenalin betragen hierfür im Mittel 41 Minuten und 30 Minuten. Hier wie auch bei der Weichteilbetäubung ist die Dauer der Anaesthesie von der Resorptionsgeschwindigkeit der applizierten anaesthesierenden Mischung abhängig. Die Resorptionsgeschwindigkeit ist erstens wiederum abhängig von der Qualität und der Menge des in der anaesthe-

sierenden Mischung enthaltenen Vasokonstringens und zweitens von der Menge des Blutes, die das betroffene Injektionsgebiet durchströmt. Somit erfolgt entsprechend der Gefäßverteilung die Resorption der Substanzen bei der Infiltrationsanaesthesie schneller als bei der Leitungsanaesthesie. Daher erklärt sich auch die längere Dauer der Weichteilbetäubung von 3 1/2 Stunden nach der Leitungsanaesthesie im Vergleich mit 2 Stunden nach der Infiltrationsanaesthesie. BRAND (1967) gibt hierfür in seiner Untersuchung die Mittelwerte 3 Stunden und 2 Stunden an.
Die relative Verkürzung der Weichteilanaesthesie bringt gegenüber früheren Präparaten eine Verbesserung und ist etwa mit der von Prilocain mit Adrenalin identisch; trotzdem könnte sie jedoch schon etwas eher beendet sein.
Die Weichteilanaesthesie, die man bei der chirurgischen Behandlung zusätzlich benötigt, ist, bis auf einige Ausnahmen, bei den präparatorischen Maßnahmen ohne Interesse und für den Patienten eine umso lästigere "Nebenerscheinung", je länger sie nach dem abgeschlossenen Eingriff noch anhält. Es besteht zudem auch die Gefahr der mechanischen Verletzung der betäubten Weichteile durch den Patienten selbst, so z.B. beim Kauen und Sprechen, wobei sich der Patient bei letzterem außerdem stark behindert fühlt.

EVERS schreibt zu diesen Problemen der konservierenden und prothetischen Behandlung: "Das Idealverhältnis wäre natürlich 1:1, d.h. gleichlange Betäubung von Pulpa und Weichteilen." Trotzdem man bemüht war, Mittel zu entwickeln, deren Weichteilanaesthesie bei ausreichender Pulpenanaesthesie mit dem Verlassen des Sprechzimmers beendet sein sollte, ist dieses Verhältnis wenigstens vorläufig noch unerreichbar. Bei der hier untersuchten 3%igen Prilocainmischung mit Felypressin-Zusatz war das Verhältnis Pulpenanaesthesie zur Weichteilanaesthesie etwa 1:2 bis 2 1/2.

Nebenerscheinungen wurden in keinem Fall beobachtet; das Anaesthetikum wurde in allen Fällen ausgezeichnet vertragen, sowohl bei - anamnestisch eruierten - kreislauflabilen Patienten als auch bei Patienten, die andere Anaesthetika bei früheren zahnärztlichen Eingriffen nicht vertragen hatten.

Bei 30 zahnärztlich - chirurgischen Eingriffen wurden die bereits schon erwähnten Eigenschaften der Prilocainmischung mit Felypressin-Zusatz wie kurze Latenzzeit, 100%ige Erfolgsquote und Anaesthesietiefe bei ausgezeichneter Verträglichkeit ebenfalls festgestellt. Sogar bei der Entfernung von Zähnen mit periapicalen bzw. marginalen Entzündungen bewies das Anaesthetikum seine oben angeführten Qualitäten; selbstverständlich mußte in den eben erwähnten Fällen etwa die doppelte Menge, d.h. zwei Zylinderampullen, appliziert werden. Bei Osteotomien war die Blutleere nicht so deutlich belegt wie bei vergleichbaren Anaesthetika mit Katecholaminen als vasokonstriktorischem Zusatz. Um in diesen Fällen eine befriedigende Ischämie zu erreichen, war es notwendig, die doppelte bis dreifache Menge zu injizieren; eine Feststellung, die mit den Angaben der Herstellerfirma übereinstimmt.

Besonders erwähnenswert ist noch die Tatsache, daß bei allen "Versuchen" am Patienten weder ein Dolor post injectionem bzw. operationem noch eine Nachblutung aufgetreten sind, Gefahren, die bei der Anwendung der Katecholamine, bedingt durch die reaktive Hyperämie, häufig in Erscheinung treten. Diese günstigen und erfreulichen Eigenschaften der untersuchten Mischung stimmen mit den Feststellungen überein, die MISSURA und WEDER im Jahre 1962 bei Tonsillektomien machten.

Die experimentellen Versuche am Ischiadicus - Gastrocnemius - Präparat des Frosches dienten dazu, die Wirksamkeit der untersuchten Mischung mit Untersuchungen anderer Substanzen grundsätzlich vergleichen zu können.

Hierbei fallen Einflüsse von seiten des den Nerven umgebenden Gewebes (Bindegewebe, Knochen, etc.) die sich bei der praktischen Anwendung nur sehr schwer voneinander abgrenzen lassen, fort, da das Anaesthetikum den Nerven mit erhaltenem Perineurium unmittelbar umspült. Außerdem werden bei dieser Versuchsanordnung die Einwirkungen des Kreislaufs ausgeschaltet. Die dererart standardisierten Bedingungen ermöglichen eine exakte Bestimmung und Beurteilung der einzelnen Wirkungsphasen in Abhängigkeit zum Anaesthesieeffekt.

Die bereits bekannte, ausgezeichnete Penetrationsfähigkeit des Prilocains wurde auch im Tierversuch beobachtet. Die Zeit bis zur absoluten Reduktion des Aktionspotentials, d.h. bis zur absoluten Blockierung der Erregungsleitung, war mit einem Mittelwert unter 6 Minuten kürzer, als sie in der Literatur bei anderen Substanzen wie Butacettoluid mit Adrenalin (6,5 Minuten), Prilocain mit Adrenalin (6,75 Minuten), Tolycain mit Levarterenol (11 Minuten) und "Anaesthol^{R}" (11,5 Minuten) beschrieben wird (BRAND 1967).

6. Zusammenfassung

In der heutigen hektischen Zeit des Managements und der ubiquitären Streßwirkungen auf den Patienten ist es zweckmäßig, ein Anaesthetikum zu besitzen, das eine hohe Erfolgsquote, kurze Latenzzeit, große Anaesthesietiefe und möglichst kurzzeitige Betäubung der Weichteile bei minimaler Kreislaufbelastung während zahnärztlicher Eingriffe aufweist. Im Hinblick auf diese Forderungen wurde das Präparat "Xylonest - Octapressin 3%^{R}", das die Kombination der bekannten 3%igen Prilocainlösung mit einem synthetischen Vasopressin als Vasokonstringens darstellt, klinisch und experimentell untersucht.

Bei insgesamt 162 Versuchen am Patienten, davon 85 Infiltrations- und 77 Leitungsanaesthesien bei konservierenden und prothetischen Arbeiten, ergänzt durch 30 Injektionen bei chirurgischen Eingriffen wie Extraktionen und Osteotomien, ergab sich bei einer 100%igen Erfolgsquote aller Injektionen eine Latenzzeit von 4 Minuten im Mittel; zum größeren Prozentsatz lagen die Werte jedoch in den Gruppen 1 bis 3 Minuten, wenn einige Sonderfälle, bei denen andere Substanzen vorher erfolglos versucht worden waren, unberücksichtigt bleiben, und bei denen das hier untersuchte Präparat innerhalb von maximal 15 Minuten doch noch seine volle Wirksamkeit entfaltete.

Für die Infiltrationsanaesthesie wurde eine durchschnittliche Anaesthesiedauer von 45 Minuten erzielt, für die Leitungsanaesthesie 75 Minuten.
Die Dauer der Weichteilanaesthesie wurde bei der Infiltrationsanaesthesie im Mittel für 2 Stunden, bei der Leitungsanaesthesie im Mittel für 3 1/2 Stunden beobachtet, wobei

diese Ergebnisse auf Angaben der Patienten zurückgehen. Wünschenswert ist eine noch geringere Dauer der Weichteilanaesthesie.
Bei den vergleichenden elektrophysiologischen Untersuchungen am Ischiadicus - Gastrocnemius - Präparat des Frosches wurde an Hand der Reduktion des Aktionspotentials (sichtbar gemacht auf dem Schirm eines 2-Kathodenstrahloszillographen) die Wirkung des untersuchten Anaesthetikums auf den Nerven beobachtet. Die Resultate bestätigen die im klinischen Versuch beobachteten Qualitäten wie schnelle Diffusion durch das Perineurium, raschen Wirkungseintritt bis zur vollständigen Reduktion des Aktionspotentials infolge totaler Blockierung der Erregungsleitung. Der Zeitpunkt der vollständigen Blockierung wurde deutlich schneller als bei anderen bekannten Präparaten erreicht.

Aus den vorliegenden klinischen und experimentellen Untersuchungen ist zu folgern, daß das Präparat "Xylonest - Octapressin 3%^{R}" bei allen in der Zahnheilkunde vorkommenden Eingriffen auf Grund der Kombination der bereits länger bekannten 3%igen Prilocain-Lösung mit einem synthetischen Vasopressin als Vasokonstringens geeignet ist. Es erfüllt weitgehend die eingangs gestellten Forderungen.

Die chemische Struktur von a) Prilocain und
b) Lidocain

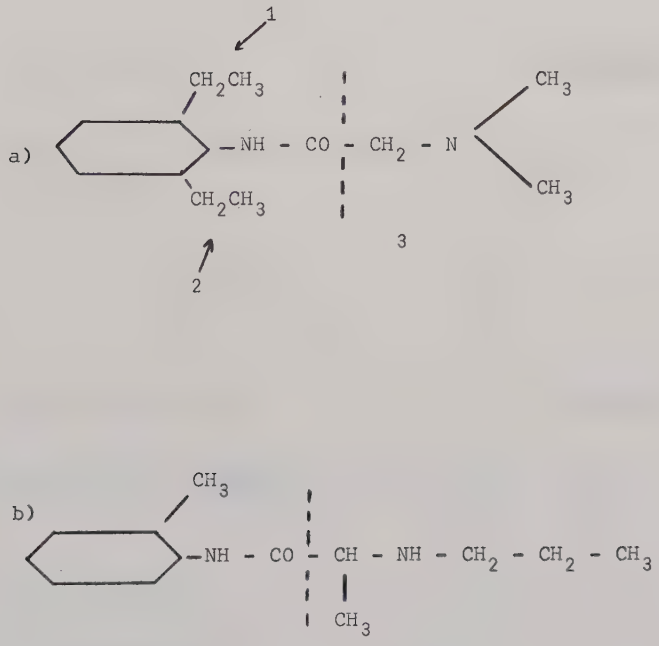


Abb. 1

Die Strukturformel von a) Vasopressin und
b) Felypressin

Vasopressin:

a) H - CyS - Tyr - Phe - Glu(NH_2) - Asp(NH_2) - CyS - Pro-LyS-GlyNH_2

1 2 3 4 5 6 7 8 9

Felypressin:

b) H - CyS - Phe - Phe - Glu(NH_2) - Asp(NH_2) - CyS - Pro-LyS-GlyNH_2

Abb. 2

Abb. 3

Schema für die Erfassung der Patientendaten

Name des Patienten Alter Kartei-Nummer

I. Zweck Uhrzeit

a) Kavität
b) Vital - Exstirpation
c) Vital - Amputation

II. Anaesthesieform

a) Infiltrationsanaesthesie
b) Leitungsanaesthesie

III. Latenzzeit

IV. Wirkungsgrad

a) total
b) ausreichend
c) ungenügend

V. Dauer der Anaesthesie am Zahn

VI. Dauer der Weichteilanaesthesie

VII. Nebenerscheinungen

VIII. Besonderheiten

Histogramm der Latenzzeiten aller Probanden

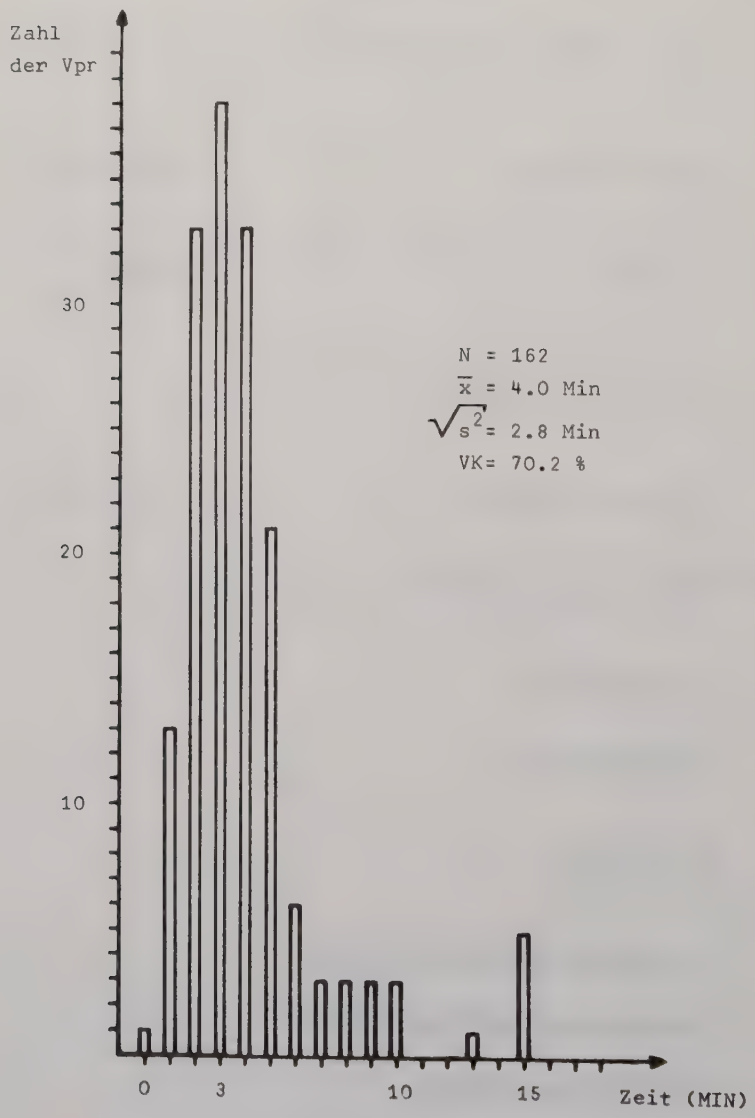


Abb. 4

Verteilung der Latenzzeiten bis zum Wirkungseintritt bei Kavitätenpräparation (Männern)

a) am Unterkiefer (Leitungsanaesthesie)

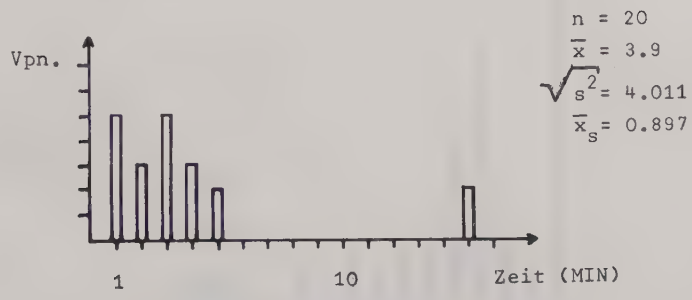


Abb. 5a

b) am Oberkiefer (Infiltrationsanaesthesie)

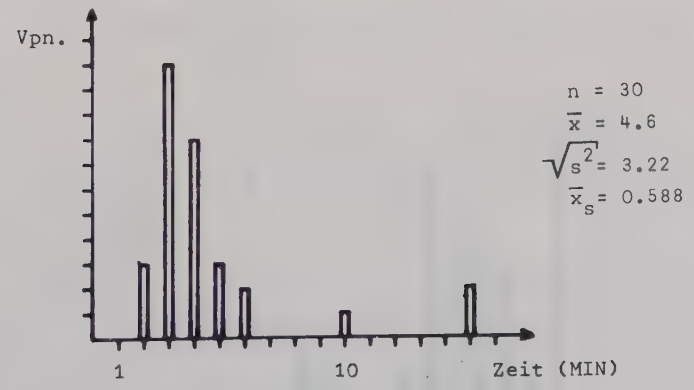


Abb. 5b

Verteilung der Latenzzeiten bis zum Wirkungseintritt

bei Kavitätenpräparationen (Frauen)

a) am Unterkiefer (Leitungsanaesthesie)

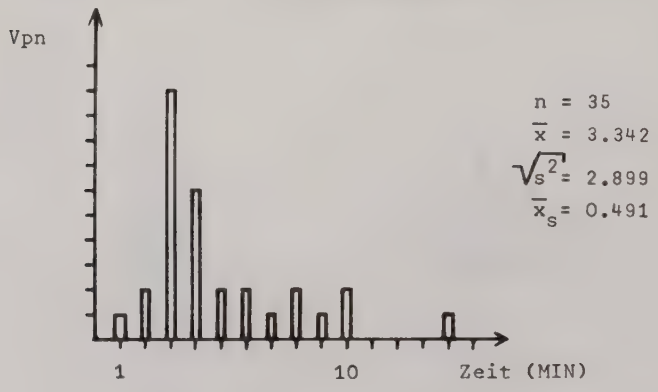


Abb. 5c

b) am Oberkiefer (Infiltrationsanaesthesie)

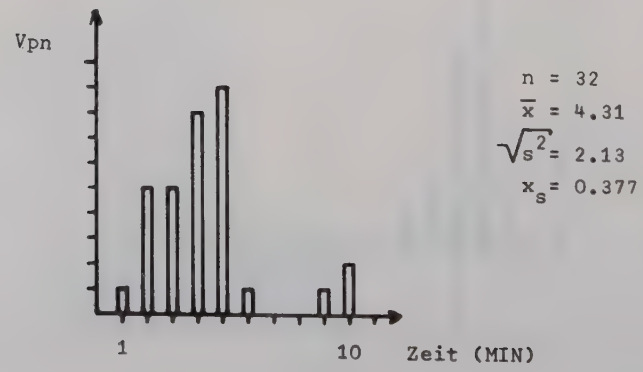


Abb. 5d

Kurve der maximalen Potentiale des Aktionsstroms eines N. ischiadicus - m. gastrocnemius - Präparates des Frosches unter der Wirkung von Xylonest - Octapressin^{R} in Abhängigkeit von der Zeit

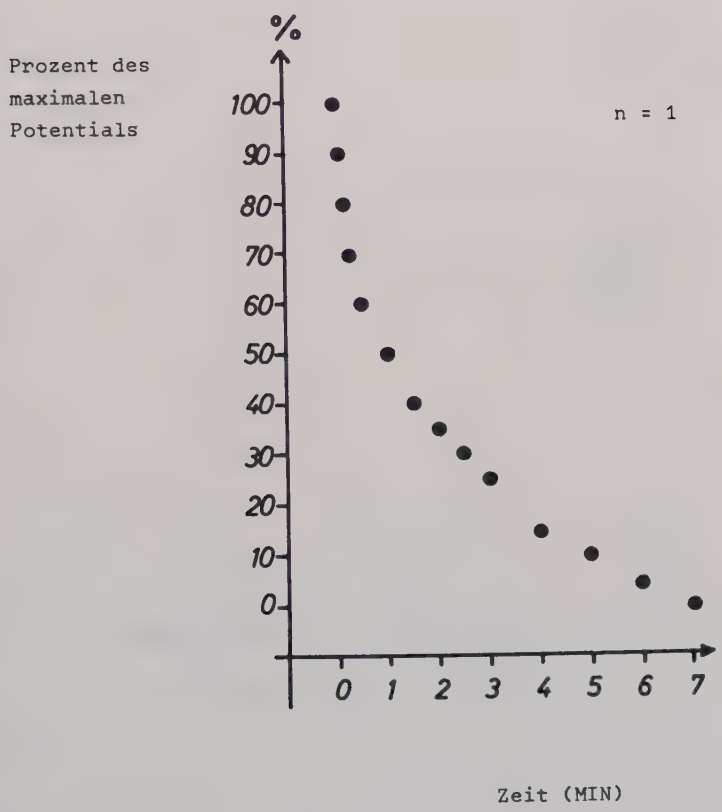


Abb. 6

Änderung der maximalen Potentiale des Aktionsstroms unter der Einwirkung von Xylonest - Octapressin^{R} in Abhängigkeit von der Zeit. Kurven der Mittelwerte, Standardabweichungen und Extremwerte

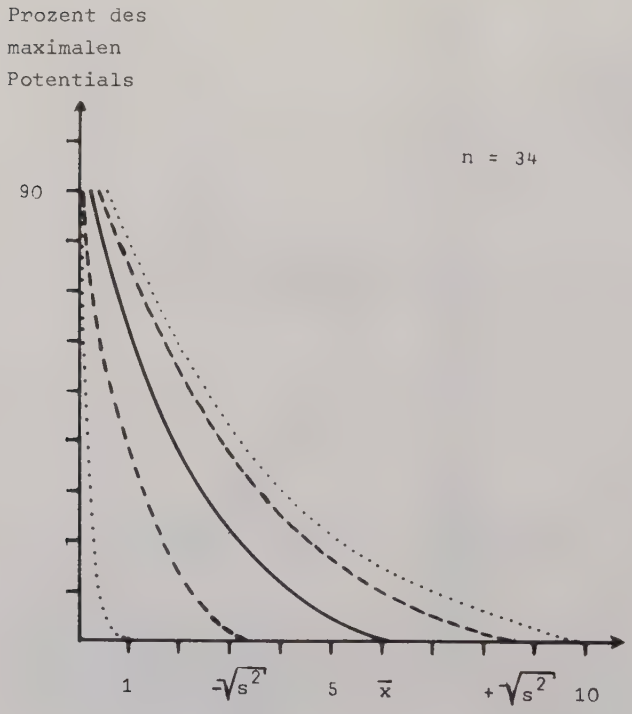


Abb. 7

Änderung der maximalen Potentiale des Aktionsstroms unter der Einwirkung von Xylonest - Octapressin^{R} in Abhängigkeit von der Zeit. Kurve der linearen Regression

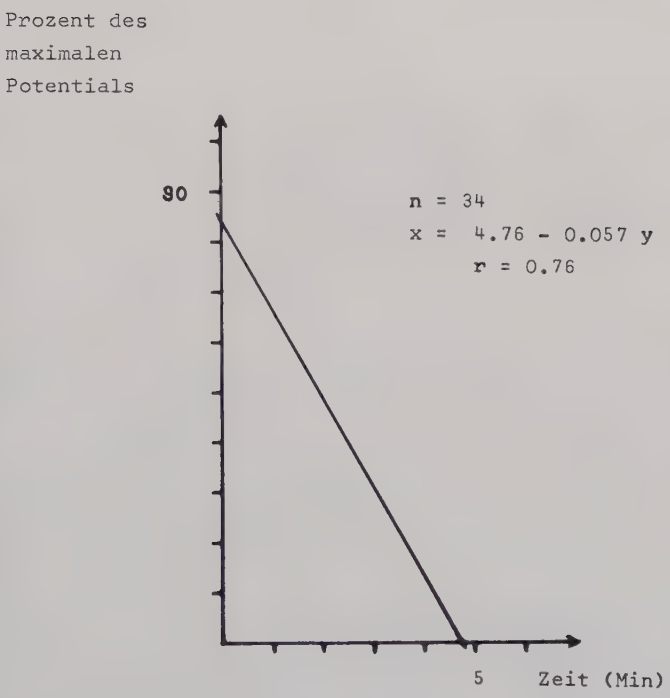


Abb. 8

Tab. 1

Zusammensetzung der Standard - Ringerlösung für Frösche

0,6 %	Natriumchlorid
0,01 %	Natriumbicarbonat
0,01 %	Calciumchlorid
0,0075%	Kaliumchlorid

Tab. 2a + 2b

Einteilung nach Eingriffsarten und Anaesthesiemethoden, aufgeschlüsselt nach Genus und Lokalisation

a) Männer / Unterkiefer

Eingriffsart	Anaesthesieart	Anzahl	% der Gesamtsumme N = 162
Kavitäten-	Infiltrationsanaesthesie	6	3.70
präparation	Leitungsanaesthesie	20	12.40
Vitalexstirpation	Leitungsanaesthesie	4	2.47
Summe		30	18.57

Tab. 2

b) Männer / Oberkiefer

Eingriffsart	Anaesthesieart	Anzahl	% der Gesamtsumme N = 162
Kavitäten-	Infiltrationsanaesthesie	30	18.50
präparation	Leitungsanaesthesie	10	6.17
Vitalexstirpation	Infiltrationsanaesthesie	5	3.08
Summe		45	27.75

Tab. 3a und b

Einteilung nach Eingriffsarten und Anaesthesiemethoden, aufgeschlüsselt nach Genus und Lokalisation

a) Frauen / Unterkiefer

Eingriffsart	Anaesthesieart	Anzahl	% der Gesamtsumme N = 162
Kavitäten-	Infiltrationsanaesthesie	5	3.08
präparation	Leitungsanaesthesie	30	18.50
Vitalexstirpation	Infiltrationsanaesthesie	1	0.62
	Leitungsanaesthesie	4	2.47
Summe		40	24.67

Tab. 3

b) Frauen / Oberkiefer

Eingriffsart	Anaesthesieart	Anzahl	% der Gesamtsumme N = 162
Kavitäten-präparation	Infiltrationsanaesthesie	32	19.70
	Leitungsanaesthesie	9	5.61
Vitalexstirpation	Infiltrationsanaesthesie	6	3.70
Summe		47	29.01

Tab. 4

Aufteilung nach Latenzzeiten (alle Probanden)

Anzahl der untersuchten Personen N = 162	< 3 MIN	> 3 MIN
alle Werte Prozent in ( )	84 (52)	78 (48)
Leitungsanaesthesie Prozent in ( )	48 (62)	29 (38)
Infiltrationsanaesthesie Prozent in ( )	36 (42)	49 (58)

Tab. 5

Aufteilung nach Latenzzeiten (Probanden der Gruppen 1 - 8 MIN)

Anzahl der untersuchten Personen N = 150	< 3 MIN	> 3 MIN
alle Werte Prozent in ( )	84 (56)	66 (44)
Leitungsanaesthesie Prozent in ( )	48 (68)	23 (32)
Infiltrationsanaesthesie Prozent in ( )	36 (46)	43 (54)

Tab. 6a

Dauer der Pulpenanaesthesie (außer Pulpenexstirpationen) bei Männern

Anaesthesieform	Anzahl	Aufteilung nach Zeitintervallen (MIN) 15	16-30	31-60	61-90	91-120	121-150	151-180
Leitungsanaesthesie	19			6	8	2	2	1
Infiltrationsanaesthesie	24	2	5	13	1	2	1	
Unvollständige Protokolle	31							
Gesamt	74							

Tab. 6b

Dauer der Pulpenanaesthesie (außer Pulpenexstirpationen) bei Frauen

Anaesthesieform	Anzahl	Aufteilung nach Zeitintervallen (MIN) 15	16-30	31-60	61-90	91-120	121-150	151-180
Leitungsanaesthesie	20		3	3	8	4	1	1
Infiltrationsanaesthesie	30		5	14	10		1	
Unvollständige Protokolle	38							
Gesamt	88							

Tab. 7a

Dauer der Weichteilanaesthesie (mit Pulpenexstirpationen) bei Männern

Anaesthesieform	Anzahl	Aufteilung nach Zeitintervallen (STUNDEN) 0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8
Leitungsanaesthesie	32		3	8	12	4	4	1	
Infiltrationsanaesthesie	34	6	9	5	11	2		1	
Unvollständige Protokolle	8								
Gesamt	74								

Tab. 6b

Dauer der Pulpenanaesthesie (außer Pulpenexstirpationen) bei Frauen

Anaesthesieform	Anzahl	Aufteilung nach Zeitintervallen (MIN)						
		15	16-30	31-60	61-90	91-120	121-150	151-180
Leitungsanaesthesie	20		3	3	8	4	1	1
Infiltrationsanaesthesie	30		5	14	10		1	
Unvollständige Protokolle	38							
Gesamt	88							

Tab. 7a

Dauer der Weichteilanaesthesie (mit Pulpenexstirpationen) bei Männern

Anaesthesieform	Anzahl	Aufteilung nach Zeitintervallen (STUNDEN) 0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8
Leitungsanaesthesie	32		3	8	12	4	4	1	
Infiltrationsanaesthesie	34	6	9	5	11	2		1	
Unvollständige Protokolle	8								
Gesamt	74								

Tab. 7b

Dauer der Weichteilanaesthesie (mit Pulpenexstirpationen) bei Frauen

Anaesthesieform	Anzahl	Aufteilung nach Zeitintervallen (STUNDEN) 0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8
Leitungsanaesthesie	42	1	7	12	8	11	1	1	1
Infiltrationsanaesthesie	42	4	14	10	7	1	6		
Unvollständige Protokolle	4								
Gesamt	88								

Tab. 8

Latenzzeit bei Vitalexstirpationen

	Umfang	Mittelwert	Standard-abweichung	Variations-koeffizient in %
Unterkiefer Männer	4	2.8	1.5	54.6
Oberkiefer Männer	5	4.6	1.1	24.8
Unterkiefer Frauen	5	2.3	1.3	55.9
Oberkiefer Frauen	6	5.3	1.8	32.8
Zusammen	20			

Tab. 9

Beginn der Amplitudenreduktion, Halbwertzeit und vollständige Amplitudenreduktion der einzelnen Tierversuche

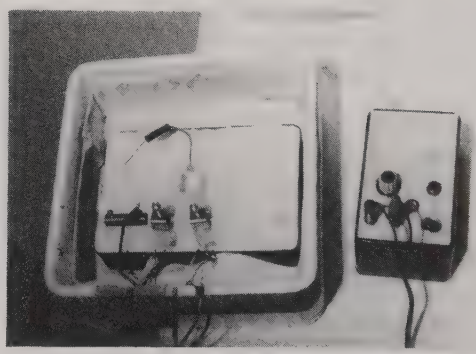
Beginn der Amplitudenreduktion (Sekunden)	6, 6, 7, 7, 4, 2, < 1, < 1, 3, 3, 15, 15, 3, 15, 1, 1, 3, 3, 3, 1,6, 7,3, 1, 15, 15, 15, 15, 15, 15, 3, 6, 6, 6
Halbwertzeit (Minuten)	2.0, 2.0, 1.5, 1.5, 1.0, 1.5, 0.1, 0.3, 0.5, 0.5, 2.5, 2.5, 1.5, 2.5, 0.3, 0.4, 0.9, 0.5, 0.9, 0.9, 2.0, 2.0, 0.5, 0.5, 2.5, 2.5, 2.5, 2.5, 2.5, 2.5, 1.3, 1.2, 1.5, 1.5
Vollständige Amplitudenreduktion (Minuten)	5.5, 6.0, 5.0, 7.0, 7.0, 8.0, 1.0, 1.0, 5.5, 5.0, 6.0, 6.0, 7.0, 9.0, 2.0, 2.0, 4.5, 4.5, 6.0, 7.0, 5.0, 5.0, 2.5, 2.5,10.0,10.0,10.0,10.0,10.0,10.0, 4.5, 5.0, 5.0, 5.0

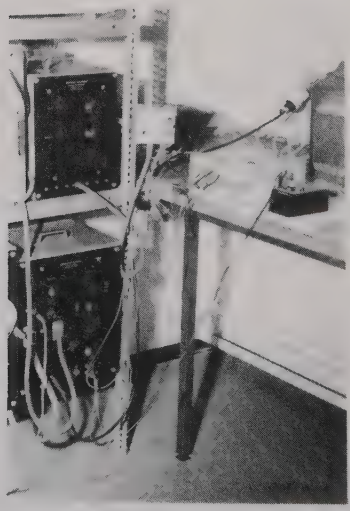
Tab. 10

Berechnungen der Werte von Mittelwert, Standardabweichung und Variationskoeffizient für die Ergebnisse der Tabelle 9

	Mittelwert $\bar{x}$ in MIN	Standardabweichung $\sqrt{s^2}$ in MIN	Variations-koeffizient VK in %
Halbwert-zeit	1.45	0.82	56.5
vollstän-dige Amplituden-reduktion	5.86	2.66	45.5

Foto 1 und 2





Literaturverzeichnis

AB ASTRA (Hrsgb.)	Product Information of ASTRA International "Xylonest^{R} - Octapressin^{R}" Södertälje (Schweden) ohne Zeitangabe
ADLER, P. und KELENTEY, B.:	Über die Testung neuer Lokalanaesthetika. Deutsch.Zahnärztl.Z. (München) (1965) 20, 144
Arzneimittelausschuß des Bundesverbandes der Deutschen Zahnärzte (Hrsgb.)	Informationen über Zahnärztliche Arzneimittel. 3. Aufl., S. 95 ff, Köln (1964)
AUBERGER, H.G.:	Praktische Lokalanaesthesie. Stuttgart (1967)
BERLING,C. und BJÖRN, H.:	L. 67 - ein neues Lokalbetäubungsmittel vom Anilidtyp. Experimentelle Bestimmung des Wirkungsgrades bei Plexusanaesthesie am Menschen. Deutsch.Zahnärztl.Z. (München) (1961) 16, 1497
BRAND, R.:	Klinische und experimentelle Untersuchungen mit dem Lokalanaesthetikum Xylonest 30. Dissertation, Marburg/L. (1967)

CASTENHOLZ, A.: Über die Wirkung saurer Lösungen auf die Erregungsleitung des Nerven. Zeitschrift für Biologie, (1964), 114, 441

EVERS, H.: Einige Gesichtspunkte über kurzwirkende Lokalanaesthetika. Zahnärztl.Praxis, (1961), 15, 106

FISCHER, G.: Die örtliche Betäubung in der Zahnheilkunde. Berlin (1925)

FLIEGE, H.: Die Zusammensetzung und Sterilisation der Lösungen für die zahnärztliche Lokalanaesthesie. Habilitationsschrift Marburg/L. (1931)

J.R.GEIGY A.G.: Documenta Geigy. Wissenschaftliche Tabellen. Basel (1960)

GÖTZE, W.: Über das Lokalanalgetikum Xylonest-Octapressin 3%. Zahnärztl.Welt, Heidelberg (1970), 21,937

HARNISCH, H.: Ist eine individuelle Dosierung der Vasokonstringentien bei der Lokalanaesthesie zweckmäßig? Zahnärztl.Welt, Heidelberg (1960) 61, 579

HARNISCH, H.: Augenblicklicher Stand der zahnärztlichen Lokalanaesthesie. Zahnärztl.Praxis (1964), 15, 137

HEUSER, H.: Zur Geschichte des Zahnärztlichen Institutes der Philipps-Universität in Marburg an der Lahn. Zahnärztl.Rundsch. (1953), 62, 211

HOLLER, W.: Die Toxizität einiger Lokalanaesthetika und ihre Beeinflussung durch Vasokonstringentien. Deutsch.Zahnärztl.Z., München (1953), 8, 1224

KOEP, H.: Vergleichende Untersuchung der Wirkung von Xylocain, Hostacain, Carbocain und Novocain im Reizschwellen- und Quaddeltest. Dissertation, Marburg/L. (1958)

KUSCHINSKY, G. und LÜLLMANN, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. Stuttgart (1966)

MICHEL, I.: Die Geschichte des zahnärztlichen Institutes der Philipps-Universität Marburg/L. Dissertation, Marburg/L. (1959)

MISSURA, T. und WEDER, A.: Vergleichende Untersuchungen über das Verhalten des Kreislaufes bei der Tonsillektomie in LA mit vasokonstriktorischem Zusatz von Adrenalin bzw. PLV 2. Pract. oto-rhino-laryng. (1962), 24, 249

MITTENECKER, E.: Planung und statistische Auswertung von Experimenten. Wien (1963)

MUTH, R. O.: Betrachtung über das Präparationsanaesthetikum Xylonest 30. DDZ, Münster (1966), 20, 45

PFEIFER, H.: Praemedikation für die Lokalanaesthesie. Zahnärztl.Welt, Heidelberg (1970) 21, 939

HENSEL, H., BRUCK, K., HILDEBRANDT, G., GOLENHOFEN K., BETZ, E.: Physiologisches Institut der Philipps-Universität Physiologisches Praktikum. Marburg/L (1962)

EULER, H.: Port-Euler: Lehrbuch der Zahnheilkunde. München (1951)

SCHNELL, H.: Gravocain, ein neues Lokalanaesthetikum. Dissertation, Marburg/L.(1958)

SCHMITT, W.: Allgemeine Chirurgie. Leipzig (1966)

SCHÖN, F.: Verbesserung der lokalen Schmerzausschaltung bei zahnärztlichen Eingriffen. Deutsch.Zahnärztl.Z., München (1958), 13, 1105

SCHÖN, F.: Die Rolle des Adrenalins bei allgemeinen Zwischenfällen. DDZ, Münster, (1961), 15, 106

SCHUCHARDT, K. und SCHÖN, F.: Schmerzausschaltung und Schmerzbekämpfung in: Die Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Dritter Band, 1. Teil, München (1957)

SCHÜTZ, E.: Physiologie. München (1963)

SINGER, H.: Ist Xylonest 30 wirklich ein Präparationsanaesthetikum? Zahnärztl.Welt, Heidelberg (1965) 66, 512

STRASSBURG, M. Kreislaufschonende Lokalanaesthesie bei zahnärztlichen chirurgischen Eingriffen. Deutsch.Zahnärztl.Z., München, (1959), 14, 298

STURM, A.: Grundbegriffe der Inneren Medizin. Stuttgart (1965)

WEISSKIRCHER, H.: Über die Möglichkeit der Schmerzverhütung bei konservierender Behandlung. Dissertation, Marburg/L. (1949)

WEBER, E.: Grundriß der biologischen Statistik. Jena (1967)

WEICHOLD, F.: Untersuchungen und praktische Folgerungen bei Anwendung des Vasoconstringens Octapressin in der dentalen Analgesie. Zahnärztl.Welt, Heidelberg (1969), 21, 983

Lebenslauf

Am 14. Januar 1943 wurde ich als Sohn des Oberstudienrates Georg Rassner und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Fenner, in Kassel geboren. Nach dem Besuch der Volksschule und des Realgymnasiums in Kassel bestand ich dort im Frühjahr 1962 das Abitur.

Meine vorklinischen Semester studierte ich an der Philipps - Universität in Marburg an der Lahn und legte dort am 29. 4. 1965 die Zahnärztliche Vorprüfung ab.

Mein klinisches Studium begann an der Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität in Bonn und wurde in Marburg a.d. Lahn mit dem Zahnmedizinischen Staatsexamen am 23. 7. 1968 beendet.

Von August 1968 bis September 1970 war ich Wissenschaftlicher Assistent an der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten in Marburg.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

In Marburg: Berendes, Bommer, Bücher, Dimroth, Hennis, Hering, Heuser, Hohorst, Janke, Karlson, Korb, Lang, Lang, Mahr, Mann, Marx, Niemeyer, Niessing, Pantke, Petry, Pfütz, Rodeck, Rohen, Rosemann, Salfeld, Schiff, Schmid, Seidel, Siegert, Siess, Staib, Streicher, Strohmeyer, Vogt, Walcher.

In Bonn: Anspach, Haferkamp, Holler, Jung, Korkhaus, Müller, Overdiek, Sauerwein.